

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE ^{No} 705

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Eugène, Paul, Roger LEBRETON

Né le 28 Janvier 1931, à SAINT-MALO (Ile et Vilaine)

Présentée et soutenue publiquement le

SUR LA PRÉVENTION
ET LE TRAITEMENT
DE
CERTAINES RADIODERMITES
UTILISATION D'UNE POMMADE
A BASE DE PROTÉOLYSAT

Président : M. le Professeur STROHL,

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1957

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Eugène, Paul, Roger LEBRETON

Né le 28 Janvier 1931, à SAINT-MALO (Ile et Vilaine)

Présentée et soutenue publiquement le

SUR LA PRÉVENTION
ET LE TRAITEMENT
DE
CERTAINES RADIODERMITES
UTILISATION D'UNE POMMADE
A BASE DE PROTÉOLYSAT

Président : M. le Professeur STROHL,

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1957



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BÉNARD (H.), BROcq (P.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DEBRÉ (R.), DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LÉVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), RICHET (Ch.), SANNIÉ, SÉZARY, TANON, VELTER.

Doyen LÉON BINET.
Membre de l'Institut.
Assesseur JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS :

	MM.
Anatomie	CORDIER.
Anatomie pathologique	DELARUE.
Bactériologie	FASQUELLE.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILEY-BERT.
Biologie médicale	FAUVERT (R.).
Cancérologie médicale et sociale	JEAN-BERNARD.
Chimie médicale	JAYLE (M.-F.).
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu MENEGAUX.
	Beaujon SICARD (A.).
	Salpêtrière MOULONGUET.
	Cochin QUÉNU (J.).
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ.
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.).
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART- D'ALLAINES.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	FÈVRE (M.).
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (E.).
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS.
Clinique de puériculture	LELONG.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS.
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
Clinique des maladies des enfants	CATHALA.
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO.
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BARIÉTY.
	Bichat JUSTIN-BESANÇON.
	Cochin MOREAU.
	Broussais DE GENNES.
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY.
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY- RADOT.
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN.
Cliniques obstétricales	Tarnier LANTUÉJOUL.
	Baudelocque VARANGOT.
	Port-Royal LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires	HAMBURGER.
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER.
Clinique Rhumatologique et Sociale	COSTE.
Clinique stomatologique	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÈNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE.

Clinique urologique	MM.
Embryologie	FEY.
Génétique	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAMY.
Histologie	SOULIÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	VERNE.
Hygiène et médecine préventive	TURPIN.
Médecine du travail	JOANNON.
Médecine légale	DESOILLE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	PIÉDELIEVRE.
Pathologie chirurgicale	GALLIARD.
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER.
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	LENÈGRE.
(Chaire à titre personnel).	
Pathologie médicale	MERKLEN.
Pathologie et thérapeutique générales	DECOURT.
Pédiatrie sociale	GARCIN.
Pharmacologie et matière médicale	MARIE.
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	HAZARD.
Physiologie	DOGNON.
Physique médicale	BINET (Léon).
Radiologie médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	DESGREZ (Henri).
Thérapeutique	PATEL.
	N...

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		
Anatomie	{ DELMAS, pr. s. ch.	Obstétrique	{ GRASSET.
	{ DEBEYRE.		{ LEPAGE.
	{ OLIVIER.		{ MERGER.
	{ CABROL.		{ MORIN.
Anatomie patholo	{ M ^{lle} GAUTHIER-		{ RAVINA.
gique	{ VILLARS.		{ ROBEY (M.).
	{ BUSSER.		{ LE LORIER.
	{ GOUYGOU.	Ophtalmologie ..	{ DESVIGNES.
Bactériologie	{ NEVOT.		{ BREGEAT.
	{ CHRISTOL (D.).	Orthopédie	{ JUDET.
	{ ETTORI, pr. s. ch	Oto-rhino-laryng. }	{ AUBRY.
Biochimie médic. }	{ N...		{ MADURO.
	{ N...	Parasitologie	{ CHABAUD.
	{ BOURLIÈRE.		{ N...
Biologie médic. .			{ ABOULKER.
Dermato-Syphi-			{ BAUMANN.
ligraphie	{ DUPERRAT.		{ GOSSET.
Embryologie	{ TUCHMANN.		{ LAURENCE.
	{ N...		{ LORTAT-JACOB.
Histologie	{ N...		{ OLIVIER.
	{ N...		{ POILLEUX.
Hydrologie	{ CORNET.	Pathologie chirur-	{ VERNE.
Hygiène	{ BOYER, pr. s. ch.	gicale	{ DEBOST.
	{ DEPARIS, pr. s. ch.		{ MATHEY
Maladies infec-			{ PIABEAU.
tieuses	{ BASTIN.		{ CAUCHOIX.
	{ DÉROBERT, p. s. c.		{ FAUREL.
Médecine légale }	{ GAULTIER.		{ BARCAT.
et du travail ..	{ HADENGUE.		{ GERMAIN.
	{ ALBAHARY.		{ THOMERET.
Neurochirurgie .	{ DAVID.		{ MAURICE.
Neurologie	{ LHERMITTE.	Pathologie expér.	{ LOEPER.

Pathologie médi- cale	{	BOUDIN.	Pédiatrie	{	JOSEPH.
		CASTAIGNE.			MOZZICONACCI.
		CONTE.			POLONOVSKY.
		DOMART.			CHEYMOL, p. s. c.
		LAMOTTE.			M ^{lle} LÉVY, p. s. c.
		LAROCHE.			BARGETON, p. s. c.
		MILLIEZ.			PARROT, pr. s. ch.
		PEQUIGNOT.			DEJOURS.
		PERRAULT.			GOUGEROT.
		RAMBERT.			DJOURNO, p. s. c.
Pathologie médi- cale	{	THIEFFRY.	Pneumo-Phtisiolo- gie	{	KREIS.
		TURIAF.			PICHOT.
		BRICAIRE.	Psychiatrie	{	M ^{me} CHAPUT.
		ROYER.			CERNÉA.
		BRISSAUD.	Rhumatologie ..	{	CHASSAGNE.
		DEROT.			KUSS.
		BOUVIER.	Stomatologie	{	
		MACREZ.			
		WOLFROMM.	Thérapeutique ..	{	
			Urologie	{	

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent :

Clinique chirurgi- cale	{	MM.	Clinique médicale	{	MM.
		AMELINE.			HAGUENAU, p. s. c.
		HUGUIER.			KOURILSKY.
		LÉGER.			MARCHAL.
		PADOVANI			
		ROUX.			
Clinique médicale	{	RUDLER.	Clinique obstétri- cale	{	ECALLE.
		BROUET.			MAYER.
		N...	Clinique ophtal- mologique	{	OFFRET.
		DREYFUS.			
			Clinique urologi- gique	{	COUVELAIRE.

Secrétaire général de la Faculté J. MOREL.
Secrétaire M^{lle} CHAINTREUIL.

Conservateur, chargé de la Direction Docteur A. HAHN.
Conservateur M^{lle} GOICHON.

Bibliothécaires } M^{lles} DUMAITRE, LAURENT, LE NOIR,
QUÉVRIEUX.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE :

LE DOCTEUR EUGÈNE LEBRETON

A MON PERE :

LE DOCTEUR YVES LEBRETON

Qui m'ont inspiré l'amour de notre
profession.

A MA GRAND'MERE

A MA MERE

A MA FIANCEE

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR STROHL

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

Qui nous fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Hommage très respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SURMONT

Electroradiologiste des Hôpitaux de Paris
Chef de Service à l'Institut Gustave Roussy
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse.

Avec toute ma gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEPENNETIER

Electroradiologiste des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

En reconnaissance de son enseignement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FAJBISOWICZ

Dont les travaux et les conseils
nous ont apporté une aide précieuse
pour la rédaction de ce travail.

Avec l'assurance de toute ma reconnaissance.

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE RENNES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ALPHONSE PELLE
Professeur à la Faculté de Médecine de Rennes
Chirurgien des Hôpitaux

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

A MESSIEURS A. BEAUNE ET R. PERIAT

INTRODUCTION

La cicatrisation ou la réparation des plaies constitue certainement une des plus anciennes préoccupations de l'humanité ; dès la plus haute antiquité, il est fait mention de préparations cicatrisantes et les anciennes pharmacopées renferment un nombre infini de formules, destinées au traitement des plaies, dont certaines sont parvenues jusqu'à nous.

Et cependant, du point de vue des connaissances théoriques, le problème de la cicatrisation, lié en fait à celui de la restauration et de la croissance cellulaire, constitue un domaine où l'empirisme a été et reste encore maître. Peu de données scientifiques valables concernant les processus de cicatrisation paraissent indiscutablement établies et, malgré le nombre des travaux consacrés à cette question, les données certaines concernant le mécanisme de la cicatrisation, sont fort peu nombreuses. Il n'est pour se convaincre de notre ignorance en cette matière, que de voir la rareté des travaux d'ensemble consacrés à cette question et le nombre restreint de notions générales solides qu'on peut, de l'avis même de leurs auteurs, retirer de leur lecture. Ce fait nous paraît dû en grande partie à ce que les techniques expérimentales d'étude de la cicatrisation ne sont pas très satisfaisantes ainsi que l'ont montré de récentes discussions dans diverses Sociétés scientifiques.

De telle sorte que nos connaissances à ce sujet sont très fragmentaires alors que, de toute évidence, les processus de cicatrisation, qui se ramènent en définitive aux conditions de croissance et de multiplication cellulaire, à vrai dire dans des conditions spéciales créées par le trau-

matisme initial, sont certainement très complexes. Le problème est d'autant plus compliqué qu'il s'agit d'une croissance cellulaire spéciale, présentant une physionomie particulière, puisque sont intéressées les cellules du revêtement protecteur extérieur de l'organisme possédant, par cela même, une physiologie propre.

Ces considérations expliquent, en grande partie, le scepticisme thérapeutique, disons même la méfiance, justifiés dans la plupart des cas vis-à-vis de nombreuses méthodes et des innombrables produits successivement préconisés pour hâter les processus de cicatrisation.

Il convient néanmoins de reconnaître actuellement, d'une part qu'au cours des 25 dernières années, des progrès ont été effectués du point de vue théorique concernant la connaissance des mécanismes de la cicatrisation et que, d'autre part, sur le plan pratique, différentes substances d'efficacité certaine, ont été introduites dans la thérapeutique courante, substances dont l'utilisation a donné des résultats souvent satisfaisants et, en tout cas, supérieurs aux produits antérieurement utilisés. Mais les solutions proposées ont toujours été fragmentaires semble-t-il et ne paraissent pas avoir apporté une solution complète à ce problème complexe de la cicatrisation.

Par ailleurs, si de tout temps s'est posé le problème du traitement des plaies, le progrès technique a multiplié les causes de traumatisme, modifié leur nature même et enfin créé de toutes pièces des agressions inconnues jusqu'à nos jours. Les techniques médicales modernes elles-mêmes, la radiologie en particulier, pour ne nous en tenir qu'à un aspect restreint de la question, sont en effet capables de déterminer dans l'organisme des lésions ignorées jusqu'ici.

Le problème dont nous nous sommes préoccupés dans le présent travail découle précisément de l'application des techniques radiologiques modernes ; il est limité du point de vue pratique, puisqu'il vise une application très particulière des médications cicatrisantes, qui est la préven-

tion ou la guérison rapide des lésions cutanées produites par les radiations utilisées dans un but thérapeutique, sujet que nous avons choisi en raison de la spécialisation professionnelle que nous envisageons.

Précisons toutefois que, dans notre esprit, la prévention ou la curation des effets nécosants des radiations employées dans un but thérapeutique, ne constitue qu'un aspect particulier du problème de la cicatrisation en général. Aussi avant d'exposer les résultats cliniques obtenus avec une préparation complexe, dans le cadre que nous venons d'indiquer, il ne nous a pas paru inutile de faire, dans le premier chapitre de ce travail, une revue sommaire mais cependant assez étendue, des notions théoriques relatives à la croissance cellulaire considérée sous l'angle de la cicatrisation, ainsi que des différents médicaments qui paraissent scientifiquement valables pour le but proposé. Nous donnerons quelques précisions concernant la préparation que nous avons utilisée et les raisons théoriques qui ont présidé à l'élaboration de cette formule.

La seconde partie de notre travail sera consacrée à l'exposé des résultats obtenus par l'emploi de cette préparation.

Dans une courte discussion, nous essaierons de présenter de façon critique les résultats obtenus et, enfin, nous donnerons les conclusions qui semblent ressortir de notre travail.

Nous tenons à remercier le Docteur SURMONT, électroradiologiste des Hôpitaux de Paris, qui a bien voulu nous accueillir très libéralement dans son service de l'Institut Gustave-Roussy, nous a confié le sujet de cette thèse et qui nous a grandement aidé de ses directives éclairées et de ses encouragements, ainsi que le Docteur FAJBISOWICZ qui nous a guidé amicalement et sans relâche pendant la réalisation de ce travail et nous a prodigué les conseils de son expérience

PREMIERE PARTIE

ETUDE THEORIQUE DES PROCESSUS DE CICATRISATION

A notre connaissance, il n'y a pas eu en France, depuis l'important article de MILLOT dans le traité de *Physiologie Normale et Pathologique* de ROGER et BINET (1939), de revue d'ensemble consacrée à l'étude des processus de cicatrisation. Nous nous sommes essentiellement inspiré de ce travail dans les lignes qui vont suivre, le complétant, le cas échéant, par des travaux publiés ultérieurement et dont les résultats nous ont paru valables.

Il semble évident, du point de vue du simple bon sens, que l'on peut considérer le problème de la réparation du tissu cutané, comme celui de tout tissu traumatisé, sous un double aspect. Il s'agit d'une part, d'apporter aux tissus lésés, les matériaux constructifs capables d'assurer la réparation des cellules atteintes et le remplacement de celles qui ont été détruites par l'agression, et, d'autre part, de provoquer ou de restaurer les conditions biologiques dans lesquelles l'utilisation des matériaux nutritifs pourra être effectuée avec le maximum d'efficacité.

En ce qui concerne le premier point, il est bien évident qu'il convient d'assurer tout d'abord l'apport des constituants indispensables à la vie cellulaire : protéines, lipides, hydrates de carbone, ainsi que les facteurs accessoires qui assurent l'utilisation correcte des matériaux de base.

Mais dans les trois classes d'aliments cellulaires que nous venons d'énumérer, il en est une qui paraît nettement plus importante que les autres : ce sont les protéines.

Elles constituent, en effet, en quelque sorte le squelette cellulaire, les deux autres séries de métabolites jouant le rôle soit d'aliments énergétiques (hydrates de carbone), soit d'aliments de réserve (lipides) ; aussi leur apport, surtout en ce qui concerne les lipides, apparaît *a priori*, sous certaines réserves que nous expliciterons ultérieurement, moins indispensable. Les facteurs accessoires (ions, vitamines, etc...) jouent certainement un grand rôle dans la cicatrisation et leur apport en quantité normale doit être également assuré.

En ce qui concerne le deuxième point, de nombreux facteurs (réaction du milieu, état vasculaire, présence de substances cataboliques et toxiques libérées ou produites à la suite du traumatisme) doivent être pris en considération et c'est sur ces derniers facteurs, semble-t-il, que seront susceptibles d'agir de nombreuses substances qui ont tour à tour été préconisées dans le traitement des plaies.

C'est sous ce double aspect, d'une part étude de substances capables de réparer les lésions tissulaires, d'autre part étude des conditions locales favorables à la cicatrisation, que nous allons étudier les médications utilisées à cet usage.

De nombreux médicaments, en effet, soit des corps chimiquement définis, soit des substances naturelles ou des préparations de structure ou de nature complexe, ont été étudiées au point de vue de leur activité favorisante sur les processus de cicatrisation ; d'autre part, on a établi avec une certaine précision les influences susceptibles de favoriser ou d'inhiber la croissance cellulaire et spécialement les éléments cellulaires des tissus de revêtement.

Depuis 1925 l'extraordinaire développement de nos connaissances en endocrinologie a amené tout naturellement à décrire l'influence des différentes glandes à sécrétion interne sur les processus de croissance cellulaire et, en conséquence, a conduit à introduire dans la théra-

peutique cicatrisante les préparations opothérapiques les plus variées. En fait, les influences invoquées ne sont probablement pas spécifiques et nous semblent devoir être interprétées le plus souvent et plus vraisemblablement comme des manifestations indirectes des sécrétions endocriniennes sur le métabolisme des lipides, des hydrates de carbone ou des protéines ; d'autre part, les résultats parfois favorables semble-t-il, obtenus à l'aide de certaines préparations opothérapiques nous paraissent pouvoir être rapportés à la présence dans ces composés de substances non spécifiques de nature vraisemblablement protéidique.

Par contre, l'utilisation déjà ancienne de différentes vitamines pour favoriser les processus de cicatrisation, semble présenter des bases plus solides ; les vitamines jouent en effet le rôle important que l'on connaît, dans le métabolisme cellulaire. Deux d'entre elles surtout paraissent avoir une activité incontestable sur la cicatrisation, la vitamine D et la vitamine A ; la première par un rôle d'activateur de la croissance en général, la seconde agissant plus spécialement sur la croissance ou la régénération des tissus épithéliaux. Ce rôle favorisant de ces deux vitamines liposolubles paraît actuellement bien établi, non seulement sur le plan expérimental, mais aussi sur le plan clinique et théorique (FICHEUX, KRAUTER).

On remarque, en particulier, que chez les gens âgés dont on connaît la carence relative en vitamines, la cicatrisation est beaucoup plus longue que chez les êtres jeunes (temps biologique de LECOMTE DU NOUY).

A côté des facteurs vitaminiques dont l'influence paraît incontestable, la réaction du milieu joue un rôle considérable, mis en évidence par de nombreuses constatations et vérifié par l'expérimentation. C'est une notion admise maintenant sans discussion, qu'un certain degré d'acidité constitue un facteur d'épithélialisation ; d'innombrables travaux de dermatologie ont vérifié ce fait. On sait, aussi, que la destruction accidentelle des tissus

s'accompagne d'une modification du pH humoral local, le plus généralement dans le sens de l'alcalinisation des tissus lésés, qui constitue un facteur défavorable, et l'utilisation de préparations acides a montré, à ce point de vue, son incontestable utilité.

A cet égard, si, comme nous l'avons dit, les hydrates de carbone, ou tout au moins certains d'entre eux, ne paraissent pas jouer un rôle direct sur les processus de régénération cellulaire, leur apport peut avoir une influence favorable en modifiant la réaction du milieu. En effet, par leur présence dans les tissus lésés, ils jouent un rôle inhibiteur sur la flore pathogène dont l'optimum de développement se situe en milieu alcalin, flore dont on connaît l'activité protéolytique et c'est vraisemblablement par ce mécanisme d'inhibition de la flore microbienne que les hydrates de carbone constituent un facteur favorisant des processus de cicatrisation.

Quel que soit l'intérêt de ces différents facteurs, le rôle essentiel dans la réparation des tissus paraît appartenir aux protéines. Premier fait, d'observation banale, l'hypoprotidémie, la carence azotée entraînant un retard net dans les processus de cicatrisation et de réparation des tissus. Expérimentalement, CARREL a montré depuis de longues années que les cultures de tissus ne peuvent être assurées correctement sans l'apport extérieur de substances de nature protidique auxquelles il donna le nom de tréphones, tréphones que l'on rencontre en grandes quantités dans les tissus embryonnaires. De nombreuses recherches ultérieures, en particulier celles de WEISS, ARON, mirent en évidence l'intérêt des acides aminés qui constituent les molécules des protéines naturelles. Il semble, en effet, que les protéines ne doivent pas être apportées en nature, mais sous la forme de matériaux directement utilisables par la synthèse protidique, c'est-à-dire sous forme d'acides aminés, qui, comme on le sait, jouent un rôle primordial dans le métabolisme de la cellule vivante. En raison de leur importance du point de vue qui nous préoc-

cupe, nous croyons devoir insister quelque peu sur ces composés : les notions que nous exposons ci-dessous ont été tirées d'une importante mise au point de DUMAZERT.

Les acides aminés constituent des composés chimiques définis, dont la formule générale peut être représentée de la façon suivante $R \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{COOH} \end{matrix}$, R pouvant être soit

une chaîne droite ou ramifiée, soit un ensemble complexe de radicaux, pouvant comporter des noyaux aromatiques. Ces acides aminés possèdent la propriété de pouvoir se combiner entre eux en perdant une molécule d'H²O, fournissant ainsi des composés amidés dont le groupement amide caractéristique est NH - CO. Ils donnent en s'unissant les uns aux autres suivant ce mécanisme, des composés de plus en plus complexes dont le terme final constitue les protéines tissulaires et sanguines de poids moléculaires très élevés. La nature dispose d'une vingtaine d'acides aminés à partir desquels en variant leur proportion et leurs arrangements moléculaires, les êtres vivants élaborent une infinité de protéines différentes. Ces protéines sont le « support colloïdal universel de la vie » (LUMIÈRE). Elles ne se bornent pas à jouer un rôle plastique qui les use et exige, de ce fait, leur incessant renouvellement, mais encore elles servent à l'élaboration des enzymes et de la plupart des hormones qui sont de nature protéique. Il serait superflu d'exposer ici le processus de digestion et de métabolisme des protéines ; retenons seulement le rôle régulateur du foie au point de vue qualitatif et au point de vue quantitatif. On admet que les protéines stockées dans cet organe donnent tout d'abord les protéines sériques ; les différents tissus sont capables de modifier la structure des protéines sériques qui sont mises à leur disposition pour les adapter à leurs besoins, suivant le schéma moderne de la plasticité des protéines tissulaires (KOSSEL, A. ROCHE). En effet, on peut observer dans l'intimité des tissus la substitution d'un acide aminé par un autre qui peut leur être apporté par le milieu inté-

rieur. C'est ce qu'on a pu démontrer par l'emploi des acides aminés à azote marqué : on voit alors ces derniers venir s'intégrer dans la molécule protéique sans que la composition de celle-ci subisse de modification ; il s'agit d'un simple échange de la molécule d'acide frappée par l'usure, par une molécule neuve (transpeptidation).

C'est donc au prix d'un échange incessant de molécules d'acides aminés que les protéines tissulaires conservent l'intégrité qui en fait les constituants spécifiques d'un tissu donné. La constance de la composition d'une protéine tissulaire est donc le résultat d'un équilibre dynamique entre les phénomènes de catabolisme et ceux d'anabolisme.

D'autre part, parmi les acides aminés naturels entrant dans la composition des protéines, certains jouissent de propriétés assez particulières, notamment les acides aminés soufrés, cystéine, méthionine, cystine, qui, grâce à leur groupement fonctionnel SH libre, jouent un rôle particulièrement important dans les synthèses organiques et sur le rôle desquels nous aurons à revenir.

Ces considérations biochimiques et physiologiques sommaires du métabolisme azoté, permettent d'entrevoir des applications thérapeutiques des acides aminés et de justifier leur utilisation en nature pour fournir aux tissus lésés le matériel nécessaire à leur réparation sous une forme directement assimilable.

L'emploi, *in loco*, de certains acides aminés pour déclencher, accélérer et entretenir les régénérations tissulaires, a été prôné il y a quelques années et des résultats particulièrement démonstratifs ont été obtenus par DUMAZERT et VERMEULEN. Nous citerons ici quelques lignes tirées d'une publication du Professeur DUMAZERT sur les résultats de ses travaux :

« Lorsqu'il existe à la suite de circonstances diverses
« une perte de tissus plus ou moins importante, l'orga-
« nisme tente d'effectuer la réparation par des proces-
« sus de reconstruction tissulaire dont le mécanisme peut

« être résumé de la façon suivante : il faut d'abord que
« l'organisme dispose des matériaux indispensables à la
« réparation du matériel protéique perdu. Etant donné
« que les acides aminés ou les polypeptides sont des cons-
« tituants fondamentaux de la matière protéique, il est
« logique d'apporter les différents éléments chimiques
« au niveau du foyer de réparation. Par ailleurs, il a été
« prouvé que les sérosités qui s'écoulent au niveau des
« plaies sont riches en enzymes du type des protéines, les-
« quelles, selon les conditions, sont tout aussi bien ca-
« pables d'effectuer la dégradation des protéines en aci-
« des aminés que leur synthèse, à partir des mêmes corps.
« Les cellules contiennent donc les biocatalyseurs néces-
« saires à l'édification de leur protoplasme. »

Ces différentes considérations justifient théorique-
ment l'utilisation des acides aminés dans la cicatrisation
des plaies les plus diverses, utilisation basée essentielle-
ment sur les facteurs suivants :

1 - apport local des matériaux indispensables à
toute reconstitution protéique et, par conséquent, à
la croissance et à la régénération cellulaire ;

2 - élimination des germes infectieux par l'hyper-
leucocytose intense résultant de l'application totale
des complexes d'acides aminés.

L'apport *in situ* de matériaux nutritifs se justifie
d'autre part, par l'état circulatoire local au niveau de la
plaie, état perturbé ne permettant pas d'assurer le plus
souvent, une nutrition correcte des tissus lésés.

L'utilisation des acides aminés purs ou en mélange
se heurte à des obstacles d'ordre économique, en raison
des difficultés considérables d'extraction et de purifica-
tion de ces substances. Aussi, dans la pratique, s'adresse-
t-on pour réaliser la thérapeutique par les acides aminés, à
l'emploi de préparations connues actuellement sous le
nom de protéolysats et qui sont des mélanges d'acides ami-

nés et d'une faible quantité de polypeptides, obtenus par hydrolyse enzymatique de diverses protéines. Il est nécessaire de s'adresser à des protéolysats enzymatiques, l'hydrolyse chimique détruisant en effet certains acides aminés indispensables à la nutrition ou les racémisant ce qui les rend impropres à la métabolisation tissulaire.

Il n'est pas exclu, au surplus, qu'en dehors des acides aminés, certains facteurs agissant à la façon des vitamines et des hormones pour déclencher des phénomènes de reproduction cellulaire, soient présents dans les protéolysats utilisés.

Les résultats du traitement externe par les protéolysats sont les suivants :

- 1°) réparations tissulaires rapides,
- 2°) il ne s'agit pas d'une simple accélération de la cicatrisation mais encore d'un comblement des niches laissées par les effets de l'agent destructeur,
- 3°) aseptisation des plaies,
- 4°) sédation des phénomènes douloureux,
- 5°) formation d'un tissu neuf et abondant qui fournit, dans la plupart des cas, des cicatrices esthétiques.

L'action cicatrisante des protéolysats semble pouvoir être renforcée par leur association avec d'autres substances dont nous avons parlé antérieurement, en particulier les vitamines A et D, l'acide lactique et certains hydrates de carbone tels que le lactose, c'est pourquoi nous avons utilisé dans ce travail une pommade associant les protéolysats à ces différents facteurs.

Les notions précédentes qui se rapportent au traitement des plaies en général : plaies atones, escarres, brûlures, etc..., trouvent une application extrêmement intéressante dans le domaine des rayons X. Nous étudierons plus loin les lésions causées aux tissus par les rayonne-

ments X et le champ d'action qu'elles offrent au traitement protéique.

Avant d'étudier l'action de la préparation que nous avons utilisée, sur les radiodermites, il importe de faire une courte étude anatomo-clinique de ces lésions.

I - Lésions précoces

1°) *Erythème.*

De quelques jours à trois semaines, son intensité varie avec la qualité des rayons, le territoire cutané, la susceptibilité individuelle, la filtration et les dimensions du champ. Pour 1.200 à 1.500 r., 10 à 15 jours après l'irradiation apparaît un érythème franc, prurigineux s'atténuant en une semaine, suivi d'une desquamation sèche et, comme seules séquelles, d'une pigmentation parfois durable, il s'accompagne d'une épilation temporaire ; une dose très faible (400 à 500 r.) suffit en effet pour provoquer la chute des poils, la peau reste glabre un mois ou deux.

2°) *Radio-épidermite exsudative de Regaud et Nogier.*

Elle entraîne la chute de l'épiderme, met à nu le derme, mais le laisse intact. Elle est obtenue par une dose massive de 1.600 à 2.000 r., ou par une dose fractionnée de 3.000 à 6.000 r. Un érythème apparaît d'abord après une phase latente de 8 à 15 jours s'accompagnant d'une impression de chaleur, de prurit. Vers le 10^e jour, des vésicules apparaissent qui se multiplient et confluent. En même temps, les poils tombent. Puis du 15^e au 20^e jour, l'épiderme clivé par le processus de phlycténisation se détache et découvre le derme, surface grenue et suintante. La réparation commence aussitôt. Elle s'effectue de la périphérie vers le centre et aussi, quelquefois, par îlots de régénération aux dépens d'éléments épithéliaux épargnés. Elle demande une vingtaine de jours ou davantage selon l'étendue du champ irradié.

3°) *Radionécrose aiguë diffuse.*

C'est un accident grave dû à une dose nettement excessive. Il peut survenir à partir de 2.500 r. administrés de façon massive ou en un temps trop court. Période latente écourtée : 1 à 8 jours au maximum. Début brutal par une phase inflammatoire ; apparition d'un placard très prurigineux, rouge foncé, voire même ecchymotique entouré d'une zone d'œdème. Bientôt phlyctènes puis ulcérations creusantes douloureuses qui, si la dose n'a pas été trop forte, peuvent se réparer en quelques semaines, mais l'ulcération peut s'approfondir et intéresser les plans sous-jacents : les muscles, voire même le squelette.

II - Lésions tardives

Elles se manifestent des mois et même des années après l'irradiation. Elles sont irréversibles et conservent un potentiel évolutif dont la durée est difficile à évaluer. La transformation maligne grève singulièrement leur pronostic.

Le rappel de ces différents stades des radiodermites permet de prévoir les possibilités d'action d'un protéolysat. Il est évident que les délabrements des différents tissus sont du ressort de la chirurgie plastique et que le traitement protéique y jouera un rôle restreint, à titre d'appoint dans certains cas. Par contre, l'épidermite exsudative, la radiodermite de faible profondeur, semblent devoir relever, au premier chef, de cette thérapeutique.

Mais la radiodermite est un accident qui traduit, d'ordinaire, une erreur de technique ou, ce qui est plus rare, une sensibilité anormale du sujet aux radiations. Il est donc préférable de prévenir les accidents que de les traiter, de là l'idée d'appliquer systématiquement un traitement local par les acides aminés à tout patient soumis à l'irradiation par les rayons X. C'est sur ces deux modalités d'application qu'a porté notre expérimentation.

Avant de passer à l'exposé de nos observations à ce sujet, il importe de rappeler les notions actuellement acquises sur l'action intime des radiations sur la matière vivante.

Trois grands faits expérimentaux doivent être à la base de toute interprétation de ce mode d'action :

a) aussitôt après l'irradiation, aucune lésion morphologique n'est généralement décelable. Ce n'est qu'après un délai variable qu'apparaîtront les radiolésions microscopiques. Cet effet primaire est déclenché par l'énergie absorbée au sein des édifices moléculaires et constitue en réalité, le premier stade de toutes les radiolésions. Sur l'histoire submicroscopique de la cellule jusqu'aux phénomènes dépistés par l'expérimentation, nous sommes réduits aux hypothèses.

b) répartition inégale des lésions ; parmi les cellules tuées ou lésées, subsistent des cellules indemnes.

c) la diminution de la dose administrée réduit fortement le pourcentage des individus lésés, mais n'affecte en rien la gravité des lésions.

A l'échelle microscopique, nous envisageons des phénomènes physiques et chimiques.

A - Phénomènes physiques.

L'irradiation est un véritable bombardement de la matière par des projectiles porteurs d'une certaine quantité d'énergie. Lors d'une irradiation la matière est donc bombardée et reçoit une série de chocs dont la répartition répond à la loi du hasard.

L'atteinte d'une cellule par ionisation ne suffit pas à fournir l'effet primaire, mais il faut l'atteindre d'une zone précise d'importance essentielle. L'efficacité de l'atteinte dépendra :

1 - de l'atteinte d'une zone sensible (probabilité d'atteinte),

2 - d'une réaction efficace des molécules (probabilité d'action).

B - *Phénomènes chimiques.*

Hypothèse du poison diffusible libéré par réaction photochimique dans les milieux biologiques.

L'existence d'un milieu intermédiaire est très vraisemblable, d'où la possibilité d'offrir à ce poison diffusible une cible dans le but de protéger la substance organique. Cette conception permet de comprendre qu'il soit possible de protéger chimiquement un organisme contre le rayonnement (LATARJET).

Ces considérations nous écartent du sujet de notre exposé, mais c'est par la confrontation du mécanisme intime de l'irradiation et des résultats expérimentaux de la thérapeutique, que l'action des acides aminés sera par la suite éclaircie.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE DE LA PREVENTION OU DE LA REPARATION DES LESIONS DERMiques D'ORIGINE RADIOTHERAPIQUE PAR UNE PREPARATION A BASE DE PROTEOLYSAT ACIDE VITAMINE

A l'Institut Gustave-Roussy de Villejuif, le Docteur SURMONT et le Docteur FAJBISOWICZ ont entrepris l'étude de l'action des acides aminés pour établir à la fois leur effet protecteur par rapport au rayonnement, et curateur des lésions produites par celui-ci.

La présente expérimentation clinique a été permise grâce à une pommade mise à la disposition par le Laboratoire de Recherches Thérapeutiques (1).

L'expérimentation commencée en 1953 par MM. SURMONT et FAJBISOWICZ en 1955 et 1956, a permis l'observation d'un nombre suffisant de cas pour éliminer les causes d'erreur dues au hasard et à la grande diversité des résistances de rayonnement.

Au cours des trois années d'expérimentation, le même plan de travail a été observé. L'observation a porté sur deux groupes de cas bien distincts.

(1) Précisons que la formule exacte de la pommade est la suivante :

Protéolysat	2 gr.
Huile de Flétan	1 gr.
Lactosérum	15 gr.
Excipient q.s.p.	100 gr.

1°) Le premier comprend les malades soumis au traitement roëntgenthérapique chez lesquels ont fait appliquer tous les jours la pommade sur les téguments des régions irradiées, de façon à ce que l'application médicalementeuse permette une application régulière des rayons X à la dose envisagée d'avance, sans qu'on soit obligé d'interrompre le traitement à cause d'une réaction cutanée. Ceci pour établir le fait que la pommade en question pourrait être considérée comme « protégeant » contre les réactions intempestives des rayons X (1).

2°) Le deuxième groupe comportait les malades porteurs de lésions cutanées (radio-épithélites), n'ayant jamais été traités par la pommade ou qui avaient été traités par d'autres préparations et qui, au cours du traitement, ont présenté des accidents cutanés.

Ce groupe comprend également des malades chez lesquels on a observé des réactions suintantes de la peau, à la suite de quelques séances de rayons X et dont l'apparition peut être expliquée par de mauvais soins hygiéniques ou vestimentaires de la peau (nylon, flanelle, corset, etc...). Il comprend enfin une malade présentant une lésion épidermique importante consécutive à l'application d'une vessie de glace (au cours du traitement par radium) et qui, devant subir ultérieurement un traitement radiothérapique, ne pouvait être traitée par cette porte d'entrée.

Pour les malades de ce deuxième groupe, nous demandions à ce que le traitement par notre préparation cicatrise la peau dans le plus bref délai, afin que la reprise du traitement roëntgenthérapique se fasse rapidement.

Toutefois, avant les essais sur des groupes importants de malades et vu l'application prolongée qu'ils se propo-

(1) Le terme « protégeant » ne devant nullement impliquer le mode d'action de la dite pommade mais devant être compris dans la signification courante, c'est-à-dire permettant l'administration d'un traitement complet de rayons X sans réaction cutanée obligeant à interrompre ou à suspendre le traitement envisagé.

saient de faire, MM. SURMONT et FAJBISOWICZ ont, par prudence, fait appliquer la pommade à deux malades pris au hasard, application faite sur un seul côté, le deuxième champ ou groupe de champs servant de témoin. Ces deux malades ont été suivis par eux constamment et examinés très souvent, ceci pour se rendre compte s'il existe une sensibilisation aux produits contenus dans la pommade (produits actifs ou excipient) ou bien s'il se manifestait une incompatibilité entre la roëntgenthérapie et la pommade indiquée.

Cette pré-expérimentation étalée sur deux mois et demi dans un cas (M. R..., 53.4944, 4 champs) et 5 semaines dans l'autre (M. M..., 53.4722, 2 champs) s'avérait concluante aussi bien pour l'immédiat que pour la suite, comme cela a été démontré après deux mois.

Depuis, les expérimentations se sont poursuivies sur une grande échelle. Nous ne pourrions pas citer ici toutes les observations recueillies, en particulier dans le premier groupe où elles furent extrêmement nombreuses. Nous en transcrivons quelques-unes prises au hasard, en nombre suffisant pour donner une idée précise des résultats obtenus.

Premier groupe

Malades pris au début du traitement, application quotidienne ou plus souvent bi-quotidienne, de pommade.

N. B. — Par le terme « peau en bon état » nous entendrons qu'en fin de traitement le malade ne présente pas d'épidermite même s'il se trouve au niveau des champs un érythème ou une pigmentation prononcée, fatal après un traitement important.

OBS. N° 1. — *Mme R... N...*, 42 ans (53.5887).

Epithélioma du col au stade 1.

4 champs : 2 pelviens antérieurs 16×8

2 pelviens postérieurs 16×8

250 r. par jour
200 KV — 18 MA — Filt. 1 Cu + 2 Al — 60 cm. de distance focus peau.

Les champs droits (antérieur et postérieur) ont reçu chacun 3.500 r.

Les champs gauches (antérieur et postérieur) ont reçu chacun 3.000 r.

50 séances sans interruption.

A la sortie, la malade avait la peau en excellent état.

OBS. N° 2. — *M. B...* 68 ans (53.3453).

Epithélioma de la base de la langue et du plancher.

Traitement roëntgenthérapique après aigüillage de la langue et curage ganglionnaire.

2 champs angulo-maxillaires droit et gauche.

250 r. par champ.

200 KV — 12 MA — Filtration L Cu + 2 Al.

Distance focale 50 cm.

Dose par champ 2.500 r. répartie sur un mois.

A la fin du traitement, la peau était en excellent état.

OBS. N° 3. — *Mme B... A...*, 63 ans (53.5001).

Epithélioma du col au stade III.

A eu d'abord un traitement aux rayons X de 1.000 r. par champ, sur 4 champs.

On procède ensuite à l'application du radium complet (utérin et vaginal); ,

Immédiatement après, reprise du traitement radiothérapique et la malade reçoit en un mois 2.000 r. supplémentaires par champ.

250 r. par séance avec les constantes habituelles, à 60 cm. et arrive à la dose de 4 fois 3.000 r.

2 champs pelviens antérieurs

2 champs pelviens postérieurs

La peau reste en excellent état.

OBS. N° 4. — *Mlle P...*, 31 ans (50.3435).

Epithélioma malpighien spino-cellulaire parakératosique

de la langue. Traitement roëntgenthérapique, après curage ganglionnaire et aiguillage de la langue.

1 champ cervical gauche qui a reçu en 3 semaines 2.750 r.

Peau en excellent état.

OBS. N° 5. — *M. J... G...* (53.6181).

Epithélioma du bord gauche de la langue.

Traitement par les rayons X.

2 champs : 1 angulo-maxillaire droit

1 angulo-maxillaire gauche

Tous les jours un champ (alternativement côté droit et côté gauche du 9 janvier au 28 janvier).

250 r. par champ avec les constantes habituelles à 50 cm. Arrêté à 2.250 r. par champ pour curage ganglionnaire, fait le 16 février 1954. Suites opératoires normales.

Traitement radiothérapique suivi journellement et repris 10 jours après le curage ganglionnaire.

Peau en excellent état.

OBS. N° 6. — *M. M...*, 66 ans (53.4722).

Epithélioma du sinus piriforme droit débordant à gauche par la paroi postérieure.

2 champs : 1 angulo-maxillaire droit

1 angulo-maxillaire gauche

250 r. par champ.

200 KV — filtration 1 Cu + 2 Al, distance focus — peau 50 cm.

Tous les jours un champ, tantôt à droite, tantôt à gauche.

Du 2 novembre au 9 décembre, 32 séances.

4.000 r. par champ.

Peau en excellent état.

(cas déjà mentionné dans la pré-expérimentation).

OBS. N° 7. — *M. R.*, 61 ans (53.4944).

Réticulo-sarcome du cavum avec adénopathie cervicale bilatérale, importante.

4 champs : 1 jugal droit
1 jugal gauche
1 cervical droit
1 cervical gauche

200 r. par champ — 200 KV — Filtration 1 Cu + 2 Al à 60 cm.

Du 30 novembre au 1^{er} décembre, le malade reçoit 20 séances par 250 r. et arrive à la dose de 3.200 r., la peau restant toujours en excellent état.

Grippé, il arrête 8 jours et finit ses séances pour arriver à la dose de 3.450 r. par champ.

A aucun moment la peau n'a présenté de réaction empêchant le traitement.

OBS. N° 8. — *Mme D...*

Epithélioma du col utérin (récidive).

A déjà eu un traitement aux rayons X du 13 mai 1953 au 2 juillet 1953. 2.500 r. par champ sur 4 champs (pelviens antérieurs et postérieurs), après avoir subi une hystérectomie le 13 avril 1953.

A cette occasion, a présenté une réaction cutanée vers 1.800 r. (a été soignée avec une autre pommade).

A 3.000 r. la peau est restée en excellent état.

OBS. N° 9. — *M. R... Louis*, 69 ans (56.791).

Epithélioma du larynx opéré.

200 KV — 1 Cu + 2 Al à 60 cm.

2 champs : laryngé droit
laryngé gauche

A reçu 2.000 r. par champ à raison de 200 r. par champ et par jour.

Peau en excellent état.

OBS. N° 10. — *M. R.. A...* (56.274).

Epithélioma de la portion cervicothoracique de l'œsophage.

200 KV 1 Cu + 2 Al à 60 cm.

5 champs : thoracique antérieur médian
thoracique postérieur droit
thoracique postérieur gauche
sus-claviculaire droit
sus-claviculaire gauche

Le malade a reçu 3,200 r. en deux mois à raison de 200 r. par champ.

La peau est restée en excellent état tout au long de l'irradiation.

OBS. N° 11. — *Mlle S... M...* (56.769).

Néphrectomie pour épithélioma du rein gauche.

4 champs : antérieur, 15 cm sur 6 cm
postérieur, 15 cm sur 6 cm
latéral gauche 15 cm sur 6 cm
antéro-oblique droit 15 cm sur 6 cm

2 champs par jour — 4 champs par semaine.

Au moment de l'application de la pommade, la malade a reçu déjà 450 r. par champ.

3.500 r. par champ sont appliqués en deux mois avec une courte interruption de 10 jours pour raison familiale.

La peau est en excellent état.

OBS. N° 12. — *M. L... M...* (56.409).

Epithélioma du bord droit de la langue : aiguille avec curage ganglionnaire à droite.

200 KV 1 Cu + 2 Al à 60 cm

1 champ cervical droit

3 applications par semaine

2.500 r.

Peau en bon état.

OBS. N° 14. — *M. V... G...* (55.5258).

1 champ sous-maxillaire gauche.

Dose de 4.500 r.

La peau est demeurée en bon état pendant toute la durée du traitement.

OBS. N° 15. — *M. G... P...* (56.6068).

Epithélioma de la langue antérieurement aiguillé.

2 champs : cervical droit
 cervical gauche

Dose de 5.000 r. par champ en deux mois et demi.

La peau est en excellent état.

En outre, chez ce malade, nous avons expérimenté un colutoire, de même composition que la pommade, dont nous reparlerons plus loin.

OBS. N° 16. — *M. R... G...*, 43 ans (56.698).

Nous terminerons par ce malade l'énumération des cas traités dans ce premier groupe, car il appartient à la fois à ce groupe et au suivant.

En effet, ayant reçu de la pommade dès le début du traitement, *M. R... G...*, a fait une assez forte réaction au niveau du cou où le col de la chemise frotte sur l'épiderme. Le traitement roëntgthérapique est sur le point d'être interrompu mais nous décidons de faire nous-même l'application de pommade au niveau des lésions d'épidermite.

En 48 heures, la peau est devenue suffisamment résistante pour permettre la reprise du traitement.

5.000 r. par champ sont atteints sans autre incident.

Voici son observation détaillée :

Epithélioma de la base de la langue avec envahissement des ganglions angulo et sous-maxillaires.

4 champs : angulo-maxillaire droit
 angulo-mixillaire gauche
 cervical droit
 cervical gauche

Application de pommade alors que le malade a reçu 400 r. par champ, le 28 février 1956.

Le 5 mars 1956, apparition de l'érythème alors que le malade a reçu 1.000 r.

Le 10 mars, le malade présente une forte réaction à type d'épidermite alors qu'il a reçu 1.200 r. par champ.

Le 13 mars, atténuation presque complète des signes apparus 3 jours auparavant, après application soigneuse de la pommade. Le traitement est aussitôt repris.

Le 15 mai 1956, chaque champ a reçu 5.000 r. et la peau est en excellent état.

OBSERVATIONS D'APPOINT DU MEME GROUPE

OBS. N° 17. — *Mme L...* (54.3444).

Epithélioma du col après radium vaginal.

4 champs : antérieur droit
 antérieur gauche
 postérieur droit
 postérieur gauche

A droite, dose de 3.500 r.

A gauche, dose de 3.000 r.

Peau en excellent état.

OBS. N° 18. — *Mme K...* (54.3666).

Col : 4 champs.

Dose de 3.000 r. par champ.

Peau en excellent état.

OBS. N° 19. — *Mme B...*, 56 ans (54.3381).

Col, au stade II

4 champs 13×18

3.000 r. en 48 séances.

Peau en bon état.

OBS. N° 20. — *Mme S...* (54.3516).

Epithélioma du col

4 champs

3.000 r. par champ.

Peau en bon état.

OBS. N° 21. — *Mme S...*, 55 ans (54.3204).

Epithélioma du col

4 champs

3.000 r. par champ.

Peau en bon état.

OBS. N° 22. — *Mme G...* (54.3853).

Epithélioma du col

4 champs

3.000 r. par champ.
Peau en bon état. Léger érythème.

Deuxième groupe

Ce groupe comprend des malades qui nous ont été présentés porteurs d'une forte réaction cutanée.

OBS. N° 23. — *M. L... L...*, 50 ans (53.5735).

Epithélioma baso-cellulaire du sinus maxillaire et ethmoïdal droit.

4 champs : 1 sus-maxillaire et nasal droit
 1 temporo-zigomatique droit
 1 sous-maxillaire droit
 1 nasal gauche

250 r. par champ

200 KV 1 Cu + 2 Al. Distance focale 50 cm.

Ce malade est présenté le 15 janvier ayant atteint une dose sur les champs :

nasal et temporal droit	1.900 r.
sous-maxillaire droit	1.700 r.
nasal gauche	1.700 r.

Il présentait une réaction épidermique extrêmement importante exigeant une interruption complète du traitement. En dehors de cette réaction locale, des plaques érythémateuses du genre urticaire sont apparues sur les mains. La pomade lui a été appliquée 2 fois par jour et le malade a été revu le lundi matin 18 janvier ; la réaction cutanée locale ayant complètement disparu, le même jour, on a pu reprendre le traitement. Ce traitement a d'ailleurs pu être poursuivi dans de bonnes conditions jusqu'à la dose prévue de 2.500 r. par champ, la peau étant restée en très bon état.

OBS. N° 24. — *Mlle STA...*, 47 ans.

Traitement post-opératoire pour un épithélioma du sein après Halsted.

2 champs : 1 thoraco-axillaire
 1 sus-claviculaire

250 r. par champ. 200 KV. Filtration 1 Cu + 2 Al.

Distance focale 50 cm.

La malade nous est présentée avec une forte réaction exfoliatrice de son champ sous-claviculaire arrivé à la dose de 3.200 r.

La pommade lui est appliquée 2 fois par jour.

Elle est guérie en 2 jours et reprend le traitement.

Elle arrive à la dose de 3.800 r., la peau est en excellent état.

OBS. N° 25. — *M. F... F...*, 46 ans (53.5988).

Ulcération de la fosse glosso-épiglottique gauche avec ganglion.

3 champs : 1 angulo-maxillaire gauche

1 rétro-maxillaire gauche

1 angulo-maxillaire droit

Le malade est vu le 20 janvier arrivé à la dose de 2.000 r. par champ et présentant une très forte réaction qui a exigé l'arrêt du traitement pendant 8 jours.

Nous lui ordonnons la pommade et constatons une très grande amélioration 2 jours après.

Il reprend son traitement le 25 janvier et le continue ensuite pour arriver à la dose de 3.250 r. par champ, la peau demeurant en bon état.

OBS. N° 26. — *Mme T...* (54.3849).

Cette malade subit un traitement post-opératoire pour un épithélioma du sein.

4 champs : sus-claviculaire

axillaire gauche

mammaire interne

mammaire externe

Elle nous est envoyée le 23 septembre ayant reçu 3.000 r. par champ (début du traitement 27 août) et présentant une réaction assez légère au niveau d'un champ mammaire interne.

L'application de pommade permet de continuer le traitement jusqu'à 3.500 r. sans accident, toute réaction ayant disparu en 48 heures.

OBS. N° 27. — *M. S...* (54.3372).

Epithélioma malpighien spino-cellulaire du bord gauche de la langue.

2 champs : angulo-maxillaires.

Le malade a eu une forte réaction vers 2.250 r.

Nous faisons une application bi-quotidienne de pommade et continuons le traitement, la réaction ayant complètement disparu.

A 2.750 r. c'est une radio-mucite qui oblige à l'arrêt du traitement.

OBS. N° 28. — *Mme J...* (54.3016).

Epithélioma du sein.

Réaction au cours du traitement, rapidement guérie par l'application de pommade.

Le traitement est terminé à 3.500 r., la peau en excellent état.

OBS. N° 29. — *M. V...* (54.3542).

Epithélioma de l'endo-larynx avec adénopathie bilatérale.

1 champ latéral droit.

Le malade présente une forte réaction cutanée à la dose de 2.000 r.

Guérison en 3 jours par la pommade. Le traitement est poussé jusqu'à 4.000 r. et la peau reste en bon état.

OBS. N° 30. — *Mme P...* (54. 1824).

Epithélioma du sein.

6 champs de 200 r. chacun par séance :

mammaire antérieur droit

axillaire droit

mammaire externe droit

sus-claviculaire droit

cicatriciel direct

axillaire gauche

La malade fait une légère réaction de la peau à 2.500 r.

Après application de pommade, il n'est même pas nécessaire d'interrompre le traitement, de telle sorte que la malade le suit sans interruption jusqu'à la dose limite prévue de 3.000 r. La peau est alors en excellent état.

OBS. N° 31. — *Mme P...*, 59 ans (54.3677).

Epithélioma du col au stade III.

4 champs : pelvien antérieur droit
pelvien antérieur droit
fessier droit
fessier gauche

Vers 2.500 r., réaction d'épithélite motivant l'application de pommade ; guérison rapide sans interruption du traitement, c'est-à-dire 48 séances pour aboutir à la dose de 3,000 r. par champ. La peau demeure en très bon état.

L'expérimentation portant sur les malades irradiés et traités préventivement par la pommade d'une part, sur les malades atteints d'épithélite d'autre part, comportait une lacune. Pouvions-nous, dans le cas d'une radiodermite vraie, espérer une action des acides aminés ?

Ce genre de lésion grave et souvent extrêmement douloureuse, est heureusement relativement rare. Le hasard nous a mis en présence d'une radiodermite vraie chez une malade traitée en province et nous avons pu ainsi voir ce que nous pouvions attendre de cette thérapeutique. Nous transcrivons ici l'observation exacte qui est, par elle-même, suffisamment explicite.

OBS. N° 32. — *Mme X...*, 60 ans.

Cette malade est adressée, en décembre 1954, au radiothérapeute pour un cancer de l'ovaire avec ascite. Plusieurs ponctions ont été faites. Etat général extrêmement mauvais ; le médecin envisageait une issue fatale rapide.

Le traitement institué consiste en une irradiation de 2.500 r. par champ sur 4 champs en l'espace de 20 jours.

Le traitement est très bien supporté. Trois semaines après, l'état général est tellement amélioré que le chirurgien décide l'opération : ablation de la tumeur ovarienne. Mais comme il persiste de nombreux noyaux péritonéaux, le chirurgien demande un complément de radiothérapie et 1.250 r. par champ sont alors appliqués. La malade reprend une vie normale jusqu'en décembre 1955. Là, comme il y a tendance à

une réapparition de l'ascite, le médecin la renvoie pour radiothérapie. Après 1.000 r. sur le champ antérieur gauche en 15 jours, ce qui porte la dose totale à 4.750 r., il se produit une radiodermite qui s'ulcère dans les semaines suivantes. Revue seulement en mai 1956, la malade présente une ulcération de la grandeur d'une pièce de deux francs sur laquelle une multitude de médicaments ont été essayés en vain. La douleur est telle que la morphine est nécessaire chaque soir. On essaie alors la pommade : 8 jours après on peut supprimer la morphine. Depuis la plaie n'a cessé de s'améliorer, toute trace d'inflammation a disparu, il ne persiste aucune douleur et sa grandeur est réduite à la superficie d'une lentille. Actuellement, la malade cultive elle-même son jardin.

Discussion des résultats

Nous envisagerons successivement les différentes modalités de l'expérimentation.

Le premier groupe comprenait, nous l'avons vu, des malades soumis à un traitement radiothérapique et sur qui était pratiquée préventivement une application systématique de la pommade utilisée.

Ce groupe, qui comprend le plus grand nombre d'observations, nous a d'abord permis de mettre en évidence un résultat positif intéressant : *l'action antialgique* indiscutable de cette préparation. La sensation de cuisson pénible inévitable après une dose importante de rayons est considérablement atténuée par comparaison avec des malades non soumis à l'application de la pommade. La plupart du temps, les malades venaient d'eux-mêmes réclamer la poursuite des applications médicamenteuses, démontrant ainsi l'amélioration des signes fonctionnels.

Chez tous les malades traités dans ces conditions, la peau est restée en bon état ; bien entendu cependant, on observait fréquemment l'apparition d'érythème et de pigmentation. Seul de la série, M. R... G. (obs. 16) a présenté une épithélite vers 1.200 r., mais il est à remarquer que ce malade a continué à porter, malgré nos recommandations, des tissus irritants au niveau des champs d'irra-

diation et qu'il semblait, en outre, présenter une sensibilité particulière aux radiations, à en juger par l'apparition précoce de l'érythème.

Le fait que nous n'avons pas eu d'accidents chez les malades traités par la préparation utilisée, ne signifie pas obligatoirement que ces accidents se seraient produits en l'absence de son emploi. L'expérimentation a été pratiquée, en effet, sur des malades soumis à une irradiation normale, c'est-à-dire calculée de façon à protéger au maximum la peau.

Cependant, nous devons souligner que chez les malades soumis quotidiennement à l'application de la préparation étudiée, les lésions cutanées décrites n'ont, en aucun cas, amené d'arrêt de traitement, alors que chez les malades irradiés avec des doses identiques, mais ne faisant pas partie de notre groupe d'expérimentation, nous avons été fréquemment obligés d'interrompre le traitement.

L'aspect « clinique » des champs d'irradiation parle en outre, nettement en faveur de la préparation étudiée ; même érythémateux, les téguments demeurent souples, exempts de sécheresse et indolores.

Sur l'action préventive de la pommade aux acides aminés, nous concluons donc que si son application ne met pas totalement à l'abri des accidents, en cas de surdosage et d'étalement trop court, par contre, dans l'utilisation normale des radiations, elle permet aux téguments de supporter l'agression dans les meilleures conditions de résistance.

En outre, elle supprime ou diminue considérablement chez les malades, les désagréments inhérents aux fortes doses.

Incontestable, par contre, est l'effet curatif de la préparation utilisée. Dans tous les cas où nous en avons fait l'usage, le résultat recherché a été atteint : disparition rapide des lésions d'épithélite, permettant de ce fait, la poursuite du traitement sans réapparition des accidents, amélioration importante de la radiodermite traitée avec dis-

parition des douleurs allant de pair avec un processus cicatrisant intense. Il semble vraiment que le radiothérapeute possède une arme efficace contre les lésions de radiodermite dont le traitement est d'ordinaire si décevant.

Il nous reste à envisager le mécanisme d'action des acides aminés au niveau des tissus. Il est encore actuellement mal connu et nous ne pouvons qu'envisager quelques hypothèses émises récemment.

L'explication qui s'offre d'emblée à l'esprit est celle d'un apport externe d'acides aminés palliant à une nutrition protidique insuffisante des tissus irradiés, ou concourant à pallier à un anabolisme exagéré des protéines tissulaires sous l'influence des radiations.

L'examen histologique des tissus lésés par les rayons montre, en effet, une atteinte prédominante des vaisseaux. Les biopsies pratiquées sur des animaux irradiés expérimentalement et lues par le Docteur SARACINO, ont permis les constatations suivantes :

Dose de 2.000 r. :

modifications peu sensibles ; apparition de cellules conjonctives d'aspect jeune.

Dose de 2.750 r. :

vaisseaux congestifs ; certains follicules pilo-sébacés sont hyperplasiques, de nombreux autres atrophiques ; apparition d'éléments conjonctifs à noyau volumineux.

Dose de 3.750 r. :

les lésions portent également sur l'épithélium vasculaire qui est aminci ; le corps muqueux de Malpighi est réduit ; desquamation des cellules cornées et disparition de la couche basale.

Dose de 5.750 r. :

atrophie et sclérose alternant avec des phénomènes d'hyperplasie et de régénération.

Le phénomène prédominant semble ainsi être une sclérose sensiblement proportionnelle aux doses administrées. On est donc tenté d'admettre que les tissus irradiés sont de plus en plus mal irrigués et par conséquent, progressivement privés de l'apport nutritionnel indispensable et que leur régénération est très favorisée par l'apport externe des matériaux métaboliques que sont les acides aminés joints avec les facteurs adjuvants de cicatrisation que constituent les vitamines A et D et les différents éléments adjuvants de la préparation.

Il convient enfin de signaler les travaux du Professeur LATARJET en France, et de MM. BACQ et HERVÉ en Belgique, sur l'effet protecteur de différents dérivés sulfhydriés vis-à-vis des lésions roëntgenthérapiques. Ce phénomène serait dû à la captation de radicaux et de produits d'oxydation qui se forment pendant l'irradiation. L'emploi de cystéamine a donné dans cet ordre, des résultats très intéressants.

Dans les phénomènes de protection de la peau ce serait, d'après ces travaux, aux acides aminés soufrés que nous devrions le résultat obtenu. Les protéolysats utilisés renferment d'ailleurs les acides aminés soufrés (cystéine, méthionine) en proportions biologiquement équilibrées avec les autres acides aminés indispensables à la croissance cellulaire et au maintien d'un équilibre biologique normal des tissus.

De toute façon, la recherche du processus intime de réparation et de protection dépasse notre compétence et nous nous tiendrons aux résultats cliniques obtenus. Nous avons la certitude de posséder, dans le traitement par la préparation employée un auxiliaire intéressant pour la radiothérapie.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié l'application en radiothérapie d'une pommade à base d'hydrolysate de protéine associé à une huile de poisson à forte teneur en vitamines A et D, et au lactosérum. Cette préparation a été utilisée soit comme préventif, soit comme curatif des lésions de nécrose déterminées par de fortes doses de radiations. Nous faisons état de 32 observations.

I - En ce qui concerne l'action protectrice, malgré les doses importantes de radiations utilisées, l'appareil cutané de tous nos malades, à l'exception d'un seul (obs. n° 16) est resté en excellent état ; tout au plus, chez quelques patients avons-nous noté un léger érythème. Il nous paraît incontestable que la préparation utilisée possède un pouvoir protecteur élevé et permet de mener jusqu'à la fin un traitement sans incident, et, par conséquent, d'administrer aux malades les doses de rayons nécessitées par leur état.

II - Au point de vue curatif, nous avons traité 12 malades présentant une réaction épidermique étendue à la suite d'application prolongée de rayons. Dans tous les cas, nous avons pu obtenir rapidement une réparation cutanée et ainsi reprendre rapidement le traitement radiothérapique nécessité par l'état de nos malades, sans apparition de nouvelles lésions.

III - Nous avons fréquemment observé un effet anti-algique de la préparation en relation vraisemblablement avec la réparation rapide des tissus lésés et l'arrêt des processus nécrotiques.

IV - Il nous paraît que l'emploi de cette préparation représente un progrès certain en matière de radiothérapie.

LE DOYEN

Léon BINET

LE PRÉSIDENT

STROLH

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS

SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- DUCOURVIEUX et LIVATTE. — Etude anatomo-clinique des radiodermites. *Semaine des Hôpitaux*, Mai 1955.
- DUMAZERT. — Métabolisme azoté, Paris 1950.
- FICHEUX. — Contribution à l'Etude clinique du Pouvoir cicatrisant des Vitamines A et D associées à la chlorophylle. Sté Risch et Gillmann, éd. Paris, 1940.
- FIRKET. — Recherche sur la régénération de la peau des mammifères. *Arc. Biol.* 1951, 62, 309-335.
- HERVÉ. — Effets préventifs et thérapeutiques de certaines substances chimiques contre les radiations. *Brux. Med.* 1953, 33, 267.
- ISIDOR. — Plaies atones expérimentales du cobaye, action cicatrisante de la méthionine. *Rev. de Path. Gén.* 1954, 606.
- KRAUTER. — Mécanisme de l'action cicatrisante de l'huile de foie de morue. *Presse Médicale*, 1938, 12, 220.
- MILLOT (G.). — La cicatrisation et la régénération. Physiologie Normale et Pathologique. Binet et Roger. Tome 12, pp. 135-223. Masson et Cie, éd. Paris 1939.
- MOREAU. — Radioprotecteurs chimiques. *Rev. Gén. des Sciences*, n° 7-8, 1954.
- SURMONT et FAJBISOWICZ. — Action remarquable d'une nouvelle pommade à base de méthionine dans la cicatrisation des lésions cutanées consécutives aux brûlures et aux diverses radiations. *J. Radiol.* Mars 1952.
- SYLVÉN. — Sur la présence d'acides sulfuriques estérifiés dans les tissus de granulation et dans la régénération épithéliale. *Act. Chirur. Scand.* 1941, 86, supp. 66, 1-151.
- WILLIAMSON (M.-B.), FROMM (M.). — Effets de la cystine et de la méthionine sur la cicatrisation des blessures expérimentales. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1952, 80, 623.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
PREMIÈRE PARTIE. — Etude théorique du processus de cicatrisation	15
DEUXIÈME PARTIE. — Etude clinique de la prévention ou de la réparation des lésions dermiques d'origine radiothérapique par une préparation à base de protéolysat acide vitamine	27
CONCLUSIONS	45
BIBLIOGRAPHIE	47

